

## PREDIKSI ADMET DAN MOLECULAR DOCKING METABOLIT SEKUNDER CENTELLA ASIATICA SEBAGAI CALON ANTIKANKER PAYUDARA

Farah Fadhilah Faza<sup>1</sup>, Dini Kesuma<sup>2\*</sup>, Azminah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Magister Farmasi Industri, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

<sup>2</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

\*Email: dinikesuma75@gmail.com

Received: 18/08/2023, Revised: 19/08/2023, Accepted: 29/08/2023, Published: 29/02/2024

### ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyakit yang ditandai oleh pembelahan sel payudara yang tidak terkendali, karena mutasi atau perubahan abnormal. Doxorubicin adalah agen kemoterapi standart untuk kanker payudara, namun memiliki efek samping dan dapat menyebabkan resistensi obat. Pemanfaatan bahan alam Indonesia dapat digunakan sebagai sarana pengobatan alternatif/komplementer, dengan keunggulan efek samping relatif kecil dibanding bahan kimia sintesis. *Centella asiatica* adalah salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional antikanker. Dalam pengembangan dan penemuan obat baru membutuhkan biaya yang besar, waktu yang lama serta tenaga yang banyak karena perlu dilakukan uji coba dan sintesis pada sebagian besar prosesnya tanpa adanya desain atau alasan yang jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik metabolit sekunder *Centella asiatica*, secara *in silico*. Pengujian yang dilakukan adalah prediksi sifat fisikokimia *druglikeness*, ADME-Tox, serta *molecular docking* metabolit sekunder dan obat pembanding Doxorubicin terhadap target reseptor SIRT1 (kode PBD: 4I5I.pdb) menggunakan program *Autodock Vina*. Dengan hasil energi ikatan yang lebih baik daripada obat pembanding Doxorubicin (-9,46kkal/mol), yaitu 3-O-cis-Caffeoylquercetin (-10.34kkal/mol), Quercetin (-10.28kkal/mol), dan 3-O-cis-Coumaroyl-kaempferol (-10.19kkal/mol). Maka metabolit sekunder *Centella asiatica* terbaik secara *in silico*, yang dapat digunakan sebagai calon antikanker payudara adalah 3-O-cis-Caffeoylquercetin.

**Kata kunci** : *Centella asiatica*, Kanker Payudara, *In silico*.

### ABSTRACT

Breast cancer is a disease, characterized by uncontrolled breast cells, due to mutations or abnormal changes. Doxorubicin is a standard chemotherapy agent for breast cancer, but it has side effects and can cause drug resistance. Indonesian plants can be used as an alternative/complementary medicine, it has small side effects compared to chemicals drug. *Centella asiatica* is the plants that can be used for traditional anticancer treatment. The development and discovery of new drugs requires a lot of money, a lot of time and a lot of energy because most of the processes need to be tested and synthesized without any clear design or reasons. The aims of this study is determine the cytotoxic activity of secondary metabolites *Centella asiatica*, *in silico*. The prediction of the physicochemical properties *druglikeness*, ADME-Tox, *molecular docking* of secondary metabolites and the comparator drug Doxorubicin

against the SIRT1 receptor target (PDB code: 4I5I.pdb) using the Autodock Vina program. With better bond energy results than the comparator drug Doxorubicin (-9.46kcal/mol), namely 3-O-cis-Caffeoylquercetin (-10.34kcal/mol), Quercetin (-10.28kcal/mol), and 3-O-cis-Coumaroyl-kaempferol (-10.19kcal/mol). So the best secondary metabolite of *Centella asiatica*, which can be used as a breast anticancer candidate is 3-O-cis-Caffeoylquercetin.

**Keywords:** *Centella asiatica*, Breast Cancer, *In silico*.

## PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah penyakit dimana sel mengalami pembelahan tidak terkendali, karena adanya mutasi atau perubahan abnormal yang mengganggu proses pembelahan sel payudara. Tercatat 19.292.789 kasus kanker yang terjadi di dunia pada tahun 2020, dengan kasus terbesar yaitu kanker payudara 2.261.419 (11,7%) dan angka kematiannya adalah 684.996 atau 6,9% dari total kematian akibat kanker (Global Cancer Observatory, 2022)

Terapi yang dapat diberikan pada kanker payudara adalah operasi, radioterapi, kemoterapi, terapi hormon, dan *targeted therapy*, yang dapat diberikan sesuai dengan kondisi pasien dan karakteristik sel kanker seperti stadium klinis dan profil molekuler biomarker (National Health Service, 2019).

Doxorubicin diketahui menjadi obat kemoterapi standart untuk kanker payudara, namun memiliki efek samping dan dapat menyebabkan resistensi obat (Bandyopadhyay, *et al.*, 2010).

Pemanfaatan bahan herbal alam Indonesia sebagai sarana pengobatan

alternatif atau komplementer, memiliki keunggulan yaitu efek samping yang relatif kecil dibandingkan bahan kimia sintesis. Sebanyak kurang lebih dari 60% obat antikanker merupakan hasil isolasi dari bahan alam (Solowey, *et al.*, 2014)

*Centella asiatica* atau pegagan merupakan tanaman yang masuk dalam famili *Apiaceae*, yang banyak digunakan untuk pengobatan tradisional asma, maag, gangguan neurologis, antibakteri, antioksidan, imunomodulator, dan antikanker. Kandungan utama *Centella asiatica* yang memiliki aktivitas adalah triterpenoid glikosida, yaitu *centellasaponin*, *sceffoleoside*, *asiatic acid*, *madecassic acid*, *asiaticoside*, dan *madecassoside* (Sieber B, *et al.*, 2020). *Centella asiatica* telah dilakukan pengujian sebagai antikanker baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.

Penelitian uji sitotoksik secara *in vitro* pada tahun 2016 berkesimpulan bahwa *asiatic acid* 40µg/mL dapat menurunkan viabilitas sel kanker ovarium (SKOV3 dan OVCAR-3) dengan menghentikan siklus sel pada fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> dan peningkatan apoptosis 7-10 kali lipat. Penelitian lain yaitu ekstrak

metanol pegagan (*asiatic acid* 10 $\mu$ M) dapat menghambat sel kanker payudara (MCF-7) kurang lebih 95% (Solowey, *et al.*, 2014). Penelitian *in vitro* terhadap ekstrak air tanaman pegagan dengan konsentrasi awal 25 $\mu$ g/mL memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap *Human lung adenocarcinoma-A549* (Sieberi B., *et al.*, 2015).

Penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* yaitu *asiatic acid* terhadap LCC (*mouse Lewis Lung Cancer*) dan sel kanker paru manusia (*Human A549* dan H1299), dengan hasil *in vivo* pemberian *asiatic acid* dosis tunggal 100 mg/kg memberikan penghambatan 54%. Sedangkan hasil penelitian secara *in vitro* konsentrasi *asiatic acid* 60 $\mu$ mol/L dapat menghambat proliferasi sel LCC, A549, dan H1299 yang dilihat dari hasil % *inhibition rate* secara berturut-turut adalah 62%, 68%, dan 44% (Jasmansyah, *et al.*, 2020).

Dalam pengembangan dan penemuan obat baru membutuhkan biaya yang besar, waktu yang lama serta tenaga yang banyak karena perlu dilakukan uji coba dan sintesis pada sebagian besar prosesnya tanpa adanya desain atau alasan yang jelas. Perkembangan lebih lanjut dalam uji *in silico*, antara lain untuk skrining calon obat dan kimia kombinatoral secara virtual, identifikasi farmakofor, prediksi jalur kimia sintesis, memprediksi ADME, memprediksi

efek teratogenik dan mutagenic dari calon senyawa obat (Siswandono, 2016). Sehingga dapat dilakukan uji coba pendahuluan dengan metode *in silico*, yang dapat memprediksi sifat fisikokimia molekul obat serta mengetahui gambaran ikatan obat dengan reseptor yaitu dengan metode pendekatan molekuler *docking*, sehingga dapat meminimalkan faktor *trial and error* serta menghemat waktu dan biaya (Zhang *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini, analisis bioavailabilitas meliputi ADME (*Absorbtion, Distribution, Metabolism, Excretion*) dari metabolit sekunder pegagan secara *in silico*, menggunakan program ADMETlab, analisis toksisitasnya menggunakan program pKCSM (*Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties using Graph-Based Signatures*), dan prediksi *druglikeness* menggunakan program *Molsoft*. Sedangkan pengujian aktivitas antikanker payudara secara *in silico* terhadap target reseptor SIRT1 (kode PDB: 4I5I.pdb) dari *Protein Data Bank* (PDB) ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)), dengan obat pembanding doxorubicin menggunakan program *Autodock Vina*. Parameter yang digunakan dalam prediksi aktivitas antikanker payudara secara *in silico* yaitu energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan ikatan dengan target reseptor.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara *in silico* (*molecular docking*).

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat laptop (Asus VivoBook dengan prosesor 11th Gen Intel(R) Core(TM) i5-1135G7 @ 2.40GHz 2.42 GHz, RAM 8.00 GB, dan sistem operasi 64-bit Windows 10), *website* [http://www.knapsack-family.com/KNapSack\\_Family/](http://www.knapsack-family.com/KNapSack_Family/), *website* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, program BIOVIA Diacoverly Studio Visualizer, *website* <https://rscb.org/structure/>, program SwissADME, program Predicting Small Molecule Pharmako-kinetic and Toxicity Properties using Graph-Base Signatures (pKCSM), dan program AutoDock Vina.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah basis data metabolit sekunder dari tanaman *Centella asiatica* didapatkan dari basis data *KNapSack Family* dan makromolekul reseptor SIRT1 (kode PDB: 4I5I.pdb) dari *website Protein Data Bank RCSB*.

### Jalannya Penelitian

1. Pengumpulan basis data metabolit sekunder tanaman *Centella asiatica* dari basis data *KNapSack Family* (Yasmin, R., dkk., 2022).

2. Analisis *druglikeness* dari metabolit sekunder *Centella asiatica* berdasarkan hukum lima Lipinski (berat molekul (BM), logP, nHA, nHD) dan Veber dkk. (nRot, nHA+nHD, dan TPSA) yang diperoleh dari *web online ADMETlab* (Bakht Mohammed Afroz, *et al.*, 2010).
3. Dilakukan Analisis parameter bioavailabilitas (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) dengan memasukkan struktur senyawa 1D (\*.smiles) pada program *ADMETlab* (Dong Jie, *et al.*, 2018).
4. Dilakukan Analisis parameter toksisitas metabolit sekunder tanaman *Centella asiatica*, menggunakan program pKCSM melalui link <http://biosig.unimelb.edu.au/~pkcsm/>, dengan langkah memasukkan struktur senyawa 1D (\*.smiles), kemudian dipilih mode *toxicity* (Yeni, *et al.*, 2018).
5. Dilakukan pengunduhan PDB reseptor SIRT1 (kode PDB: 4I5I.pdb) dari *Protein Data Bank* melalui link [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb) (.pdb).
6. Dilakukan validasi program penambatan molekular sebelum *docking*, dengan persyaratan nilai RSMD (*Root Mean Square Deviation*)

kurang dari 2.0 Å (Frengki, et al., 2013).

7. Proses *molekular docking* metabolit sekunder *Centella asiatica* dengan target reseptor SIRT1 (kode PDB: 4I5I.pdb), dengan aplikasi *AutoDock tools* dan *AutoDock Vina*. Struktur reseptor dan ligan yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Dibuat dengan ukuran 22x22x22, dilakukan enam kali replikasi dengan kriteria penerimaan  $KV \leq 2,0\%$ . Parameter aktivitas yang akan diperoleh dari penambatan molekul adalah energi ikatan ( $\Delta G$ ) dengan satuan kkal/mol (Frengki, et al., 2013).
8. Hasil *docking* dilakukan dengan memilih ligan yang memiliki energi ikatan yang paling rendah. Interaksi ligan-protein divisualisasikan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* (Baroroh Umi, et al., 2023).

### Analisis Data

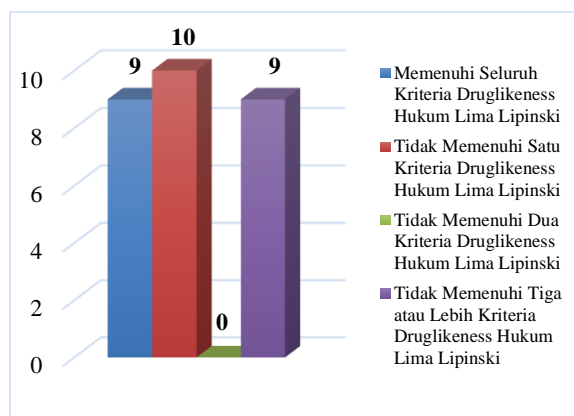
Analisis data prediksi *druglikeness*, ADME-Tox, dan aktivitas antikanker payudara metabolit sekunder tanaman *Centella asiatica* dibuat dalam bentuk deskriptif. Data akan disajikan dengan diagram radar sehingga dapat menunjukkan persentase jumlah metabolit sekunder yang

memenuhi setiap parameter dan diagram batang untuk analisis jumlah metabolit sekunder yang memenuhi dan tidak memenuhi. Analisis menggunakan diagram radar dan diagram batang mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh (Loureiro et al., 2019).

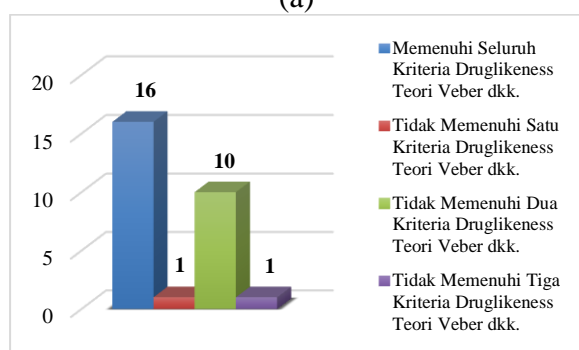
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Didapatkan data sebanyak 28 metabolit sekunder tanaman *Centella asiatica* dari *website KNapSacK Family*, yaitu Labiatenic acid, beta-Caryophyllene, alpha-Caryophyllene (obsol.), Asiatic acid, Kaempferol, Quercetin, 2alpha-Hydroxyursolic acid, 3-Epimaslinic acid, Acetylursolic acid, Pomolic acid, Asiaticoside, Asiaticoside B, Centellasaponin B, Centellasaponin C, Centellasaponin D, Madecassoside, Isothankunic acid, Madasiatic acid, Madecassic acid, Asiaticin, 3-O-cis-Caffeoylquercetin, Centellicin, Asiaticoside D, 3-O-cis-p-Coumaroylkaempferol, Asiaticoside C, Asiaticoside E, Centellin, dan 1-Cyclohexyl-11-heneicosanone.

Hasil sifat *druglikeness* metabolit sekunder tanaman *Centella asiatica* diperoleh dengan memasukkan data metabolit sekunder menggunakan *website ADMETlab* dapat dilihat pada Gambar 1.



(a)



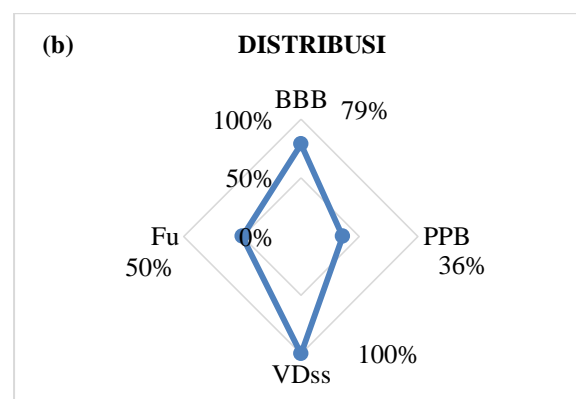
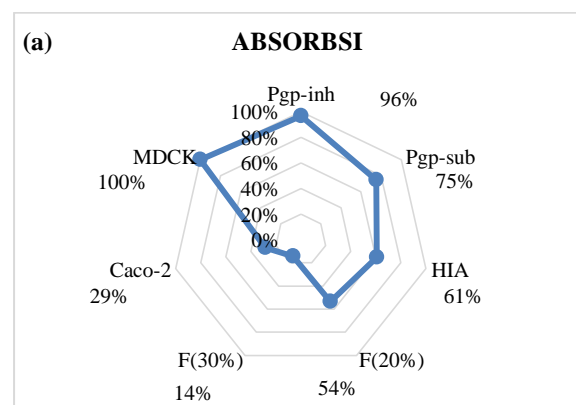
(b)

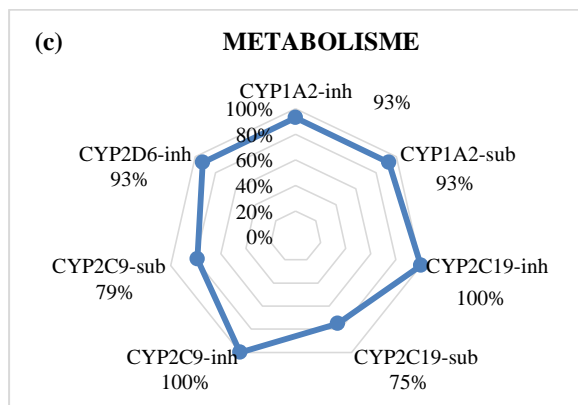
**Gambar 1.** Analisis Diagram Batang Jumlah Metabolit Sekunder *Centella asiatica* yang Memenuhi Kriteria Parameter *Druglikeness* menurut: (a) Hukum Lima Lipinski; (b) Teori Veber dkk.

Metabolit sekunder yang memenuhi kriteria *druglikeness* berdasarkan Hukum Lima Lipinski dan Veber dkk., adalah Asiatic acid, Kaempferol, Quercetin, Madasiatic acid, Asiaticin, Centellicin, dan Centellin. Hukum Lima Lipinski menggambarkan kemungkinan peningkatan penyerapan oral yang tinggi, jika senyawa memiliki berat molekul  $\leq 500$ , *Moriguchi Octanol-Water Partition Coefficient* ( $Mlog P$ )  $\leq 5$ , *Hydrogen Bond Donors* (HBD)  $\leq 5$ , dan *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA)  $< 10$ .

Sedangkan Teori Veber dkk., menyebutkan bahwa obat tidak dapat aktif secara farmakokinetik jika, *Rotable Bonds* (RB)  $\leq 10$ , *Topological Polar Surface Area* (TPSA)  $\leq 140 \text{ \AA}$ , dan jumlah *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA) dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD)  $\leq 12$ .

Analisis ADMET metabolit sekunder *Centella asiatica* menggunakan *website ADMETlab* untuk memperoleh analisis absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi melalui *website https://admet-mesh.scbdd.com* yang dapat dilihat pada Gambar 2.



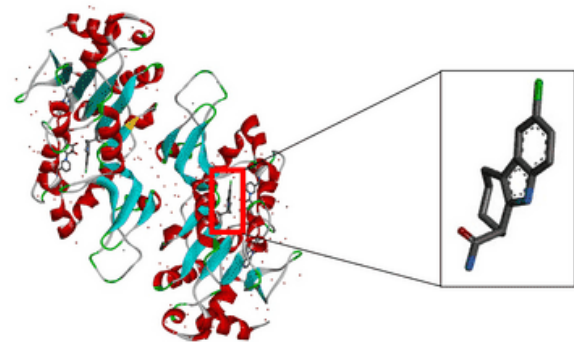


**Gambar 2.** Diagram Radar Persentase Metabolit Sekunder *Centella asiatica* yang Memenuhi Persyaratan (a) Absorpsi (b) Distribusi (c) Metabolisme.

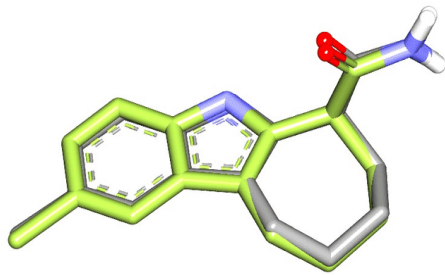
Bioavailabilitas oral merupakan pengukuran jumlah bahan aktif yang terabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya mencapai tempat aksi obat. Parameter absorpsi terdiri dari substrat dan inhibitor dari P-glikoprotein (Pgp), kemampuan absorpsi pada usus manusia, bioavailabilitas (F20% dan F30%), permeabilitas Caco2, dan permeabilitas MDCK. Parameter yang berpengaruh dalam distribusi senyawa antara lain ikatan protein plasma, volume distribusi, penentrasi sawar otak, dan fraksi obat bebas. Sebagian besar obat mengalami metabolisme oleh enzim CYP450 [19]. Enzim yang paling aktif dalam proses metabolisme xenobiotik pada hepar famili CYP450 antara lain CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, dan CYP3A4 (Manikandan and Nagini, 2017).

Penilaian parameter keamanan atau toksisitas dilakukan dengan menggunakan nilai LD50 yang diperoleh dari *web online ProTox-II*. LD50 adalah dosis dosis yang dapat menimbulkan 50% kematian pada hewan coba [19]. Nilai LD50 menunjukkan golongan kelas toksisitasnya. Terdapat sebanyak 22 metabolit sekunder (78,57%) yang kemungkinan berbahaya jika tertelan atau kategori 5 ( $2000 < LD50 \leq 5000$  mg/kg); terdapat 5 metabolit sekunder (17,85%) yang berbahaya jika tertelan atau kategori 4 ( $300 < LD50 \leq 2000$  mg/kg); dan terdapat 1 metabolit sekunder (3,57%) yang toksik jika tertelan atau kategori 3 ( $50 < LD50 \leq 300$  mg/kg).

Validasi metode penambatan molekul pada reseptor SIRT1 (kode PDB: 4I5I.pdb) terhadap ligan asli 4I5, ukuran *gridbox* 22x22x22Å dan *gridcenter* x=42,194Å; y=-21,206Å; z=-11,23Å.



**Gambar 3.** Visualisasi Pemisahan Makromolekul dan Ligan Asli dari Reseptor SIRT1 (4I5I)



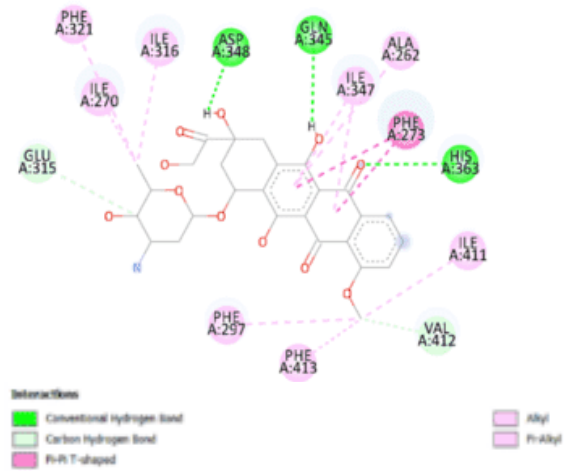
**Gambar 4.** Visualisasi Struktur Ligan Asli 4I5 (Abu-abu) dan Redocking Ligan Hasil Molecular Docking (Hijau)

Interaksi struktur reseptor SIRT1 (4I5I) dengan ligan asli 4I5 melibatkan ikatan hidrogen, hidrofobik, dan lain-lain. Struktur Reseptor SIRT1 (4I5I) dengan ligan asli 4I5 memiliki ikatan hidrogen

dengan residu asam amino ILE347, ASP348, dan 4I5601, serta memiliki interaksi fitur hidrofobik pada residu asam amino ILE347, ILE347, PHE273, PHE297, 4I5601, ILE279, ILE316, PHE273, PHE297, dan PHE413. Interaksi obat pembanding doxorubicin dengan reseptor SIRT1 (4I5I) memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam amino HIS363, serta memiliki interaksi fitur hidrofobik pada residu asam amino PHE273.



(a)



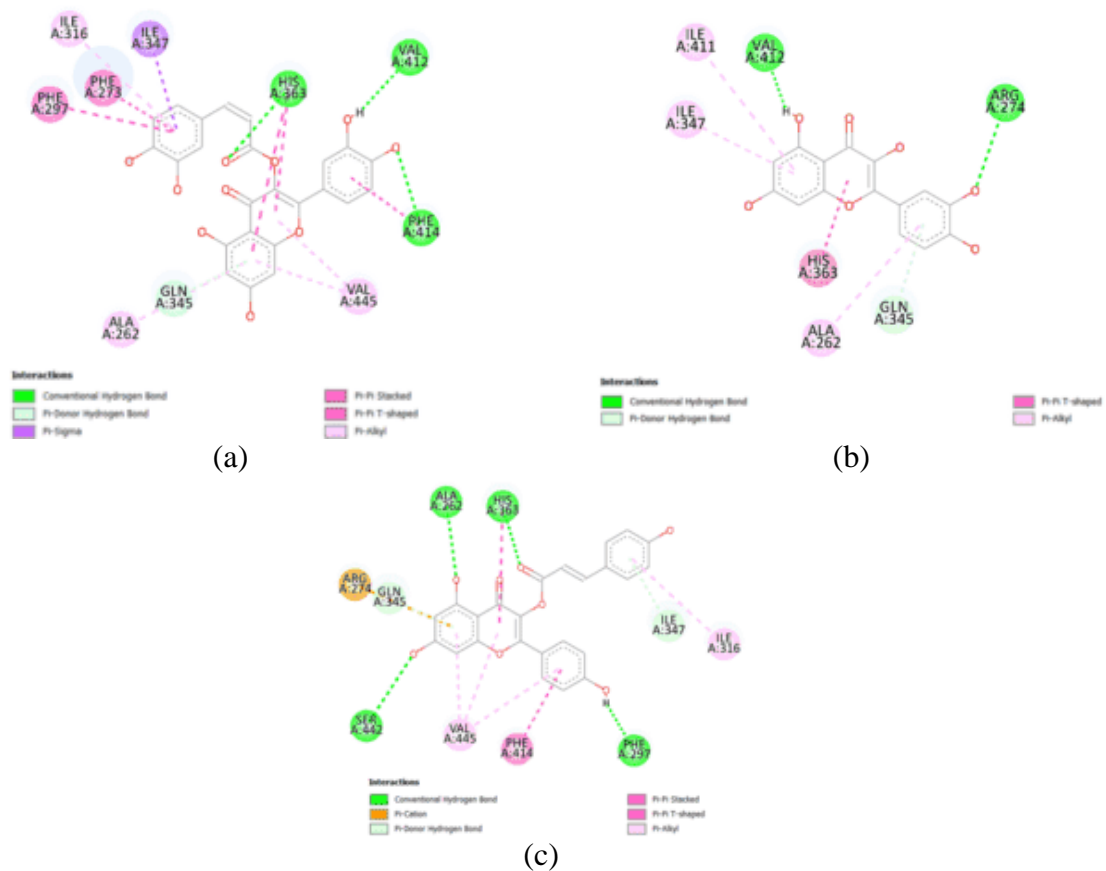
(b)

**Gambar 5.** Visualisasi Interaksi Reseptor SIRT1 (4I5I) dengan: (a) Ligan Asli; (b) Doxorubicin



**Tabel 1.** Hasil Energi Ikatan Metabolit Sekunder *Centella asiatica*, Ligan Asli, dan Doxorubicin

<b>Nama Senyawa</b>	<b>Energi Ikatan dengan SIRT1(kkal/mol)</b>
Ligan Asli 4I5	-11.23
Doxorubicin	-9.46
Labiatic acid	-10.00
beta-Caryophyllene	-8.30
alpha-Caryophyllene (obsol.)	-8.76
Asiatic acid	1.96
Kaempferol	-9.14
Quercetin	-10.28
2alpha-Hydroxyursolic acid	2.83
3-Epimaslinic acid	2.94
Acetylursolic acid	1.75
Pomolic acid	5.64
Asiaticoside	13.18
Asiaticoside B	10.07
Centellasaponin B	7.04
Centellasaponin C	8.23
Centellasaponin D	7.80
Madecassoside	5.27
Isothankunic acid	3.25
Madasiatic acid	-2.68
Madecassic acid	1.85
Asiaticin	-9.27
3-O-cis-Caffeoylquercetin	-10.34
Asiaticoside D	6.17
3-O-cis-p-Coumaroylkaempferol	-10.19
Asiaticoside C	13.55
Asiaticoside E	3.75
Centellin	-7.44
1-Cyclohexyl-11-heneicosanone	-8.65



**Gambar 6.** Visualisasi Interaksi Reseptor SIRT1 (4I5I) dengan 3 metabolit sekunder terbaik *Centella asiatica*: (a) 3-O-cis-Caffeoylquercetin; (b) Quercetin; (c) 3-O-cis-Coumaroylkaempferol

Energi ikatan hasil penambatan metabolit sekunder *Centella asiatica* dengan reseptor SIRT1 (4I5I), dengan tiga metabolit sekunder dengan aktivitas antikanker payudara terbaik adalah 3-O-cis-Caffeoylquercetin (-10.34kkal/mol), Quercetin (-10.28kkal/mol), dan 3-O-cis-p-Coumaroylkaempferol (-10.19kkal/mol). Ketiga metabolit sekunder *Centella asiatica* tersebut memiliki energi ikatan lebih rendah dari obat pembanding Doxorubicin (-9,46kkal/mol), namun tidak lebih baik dari ligan asli 4I5I (-11.23kkal/mol).

Interaksi metabolit sekunder terbaik terpilih, Quercetin, dengan reseptor SIRT1 (4I5I) memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam amino HIS363, PHE41, GLN345, serta memiliki interaksi fitur hidrofobik pada residu asam amino PHE414, PHE273, PHE297, dan HIS363.

## KESIMPULAN

Aktivitas antikanker payudara metabolit sekunder dari tanaman *Centella asiatica* secara *in silico* dengan *molecular docking*, Dengan hasil energi ikatan yang lebih baik daripada obat pembanding

Doxorubicin (-9,46kkal/mol), yaitu 3-O-cis-Caffeoylquercetin (-10.34kkal/mol), Quercetin (-10.28kkal/mol), dan 3-O-cis-Coumaroylkaempferol (-10.19kkal/mol).

## DAFTAR PUSTAKA

Global Cancer Observatory (2022, 24 Oktober). New Global Cancer Data. Diakses pada 20 Desember 2022, dari <https://gco.iarc.fr/>

National Health Service (2019, 13 Oktober). Overview Cancer. Diakses pada 17 November 2022 pada <https://www.nhs.uk/conditions/cancer/#:~:text=Cancer%20treatment,of%20high%2Denergy%20X%2Drays.>

Bandyopadhyay, A., Wang, L., Agyin, J., Tang, Y., Lin, S., Yeh, I.-T., De, K., & Sun, L.-Z. (2010), Doxorubicin in Combination with a Small TGF $\beta$  Inhibitor: A Potential Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Mouse Models. *PLoS ONE*, 5(4), 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101036>

Sieberi, B. M., Omwenga, G. I., Wambua, R. K., Samoei, J. C., & Ngugi, M. P. (2020). Screening of the Dichloromethane: Methanolic Extract of *Centella asiatica* for Antibacterial Activities against *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*,

*Bacillus subtilis*, and *Staphylococcus aureus*. *The Scientific World Journal*, 2020.

Pittella F, Dutra RC, Junior DD, Lopes MT, Barbosa NR: Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L) Urb. *Int J Mol Sci* 2009, 10(9):3713–3721.

Jasmansyah, J., Fitriyani, P., Sujono, H., & Aisyah, L. S. (2020). Antimicrobial Activity of Essential Oil from *Centella asiatica* (L.) Urb Plant. *Jurnal Kartika Kimia*, 3(1), 43-47.a

H. Zhang, L.-Q. Zhang, C.-C. Yang, J. Li, X.-Y. Tian, D.-N. Li, J. Cui, J.-P. Cai, The high expression of NUDT5 indicates poor prognosis of breast cancer by modulating AKT/Cyclin D signaling, *PLoS One* 16 (2021), e0245876.

Siswandono (2016) 'Kimia Medisinal 1 Edisi 2 - Google Books'. Available at: [https://www.google.co.id/books/editio n/Kimia\\_Medisinal\\_1\\_Edisi\\_2/UKbJ D1](https://www.google.co.id/books/editio n/Kimia_Medisinal_1_Edisi_2/UKbJ D1)

D. Kesuma, B. T. Purwanto, and M. Rudyanto, "Synthesis and anticancer evaluation of N-benzoyl-N-phenyltiourea derivatives against human breast cancer cell (T47D)," *J. chinese Pharm. Sci.*, pp. 123–129, 2020.

- Lu Ren, Qin-Xue Cao, Feng-Rong Zhai, Shao-Qin Yang & Hong-Xia Zhang (2016) Asiatic acid exerts anticancer potential in human ovarian cancer cells via suppression of PI3K/Akt/mTOR signalling, *Pharmaceutical Biology*, 54:11, 2377-2382, DOI: 10.3109/13880209.2016.1156709.
- Yasmin, R., Mafiroh W.U., Kinasih, A., Ramadhani, A.N., Putri, R., Semiarti, E. (2022). Potential of Anti-Cancer and Antimicrobial in Orchid Based on Prediction of Activity Spectra for Substances (Pass) Online. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 8(1), 25-33. <https://doi.org/10.19184/ams.v8i1.26848>
- Hanif, Atika Umi, Prima Agusti Lukis, Arif Fadlan (2021). Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *Alchemy: Journal of Chemistry*, 8(2) 33-40.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7: 1-13.
- Mohammed Afroz Bakht, M. Shahar Yar, Sami Gaber Abdel -Hamid, Saleh I. Al Qasoumi, Abdul Samad, Molecular properties prediction, synthesis and anti - microbial activity of some newer oxadiazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry* , 45, 12, (2010), 5862 -5869 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.069>
- Frengki, Saura, E.R., Rinidar. 2013. Studi interaksi kurkumin-artemisin dan turunannya terhadap reseptor sarcoendoplasma reticulum Ca<sup>2+</sup> secara in silico. *Jurnal Medika Veterinaria*, 7(2): 138-141.
- Yeni, Supandi, Fajar Merdekawati (2018). In silico toxicity prediction of 1-phenyl-1-(quinazolin-4-yl) ethanol compounds by using Toxtree, pkCSM and preADMET. *Pharmaciana*. 10.12928/pharmaciana.v8i2.9508
- Baroroh Umim zahra Silmi Muscifa, Wanda Destiarani, Fauziah Giansyah Rohmatulloh, Muhammad Yusuf (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology*, 2(1), 22-30.